



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 10 470 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁵:
A61 K 31/557

②1 Aktenzeichen: P 44 10 470.7
②2 Anmeldetag: 25. 3. 94
④3 Offenlegungstag: 29. 9. 94

DE 44 10 470 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
26.03.93 IT 000582 /93

⑦1 Anmelder:
Zambon Group S.p.A., Vicenza, IT

⑦4 Vertreter:
Dannenberg, G., Dipl.-Ing., 60313 Frankfurt;
Weinhold, P., Dipl.-Chem. Dr., 80803 München;
Gudel, D., Dr.phil.; Schubert, S., Dipl.-Ing., 60313
Frankfurt; Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte, 80803 München

⑦2 Erfinder:
Stroppolo, Federico, Pregassona, CH; Bonadeo,
Daniele, Varese, IT; Vigano', Luigi, Curiglia, CH;
Gazzaniga, Annibale, Rescaldina, IT

⑤4 Pharmazeutische Zusammensetzungen mit analgetischer Aktivität

⑤7 Pharmazeutische Zusammensetzungen mit analgetischer Aktivität, die (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure als aktiven Bestandteil und Arginin enthalten, geeignet zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen zur oralen Anwendung werden beschrieben.

DE 44 10 470 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung mit analgetischer Aktivität und insbesondere betrifft sie eine pharmazeutische Zusammensetzung, die (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure als aktiven Bestandteil enthält, die zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen für orale Anwendung geeignet ist.

(S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure und deren Salze mit pharmazeutisch verwendbaren organischen oder anorganischen Basen sind zum ersten Mal in US-P Nr. 3 904 682 (Syntex Corporation) beschrieben worden.

Später sind die Salze einiger nicht-steroider entzündungshemmender Arzneimittel (NSAIDs) mit basischen Aminosäuren in US-P Nr. 4 279 926 (SPA-Societa Prodotti Antibiotici S.p.A.) als besonders geeignet zur Herstellung von injizierbaren pharmazeutischen Formulierungen wegen ihrer Löslichkeit in Wasser, wobei sie neutrale wäßrige Lösungen ergeben, beschrieben worden.

Seit einigen Jahren wird (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure, im folgenden mit dem internationalen Freinamen Naproxen bezeichnet, bei der Therapie als freie Säure oder als ein Salz, insbesondere Natrium- oder Piperazinsalz, wegen seiner analgetischen, entzündungshemmenden antipyretischen Eigenschaften verwendet (Merck-Index, XI Aufl. Nr. 6337 S. 1014). Naproxen wird in täglichen Dosierungen von 500—1500 mg oral verabreicht. Die maximale Konzentration im Plasma beträgt im allgemeinen zwischen 49 und 90 µg/ml und wird in etwa 2 Stunden erreicht [Verbruggen und Moll, Nonclassical oral formulations of NSAIDs, S 391 — "Therapeutic Applications of NSAIDs", Herausg. J. P. Famaey, Harold E. Paulus, Marcel Dekker Inc., New York (1992)].

Es besteht ganz offensichtlich eine große Nachfrage nach pharmazeutischen Zusammensetzungen, die den Eintritt der pharmakologischen Wirkung nicht-steroider entzündungshemmender Arzneimittel beschleunigen, und das insbesondere bei der Schmerztherapie.

In US-P NR. 4 587 249 (Analgesic Associates) wird eine analgetische und entzündungshemmende Zusammensetzung beschrieben, die eine Assoziation von Coffein mit einem nichtsteroiden entzündungshemmenden Arzneimittel enthält, das die analgetische und entzündungshemmende Wirkung erhöht und deren Eintritt beschleunigt.

Sowohl Coffein als auch nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel werden im allgemeinen bei der Schmerztherapie verwendet.

In US-P Nr. 4 834 966 (Zambon S.p.A) werden wasserlösliche Ibuprofen-Zusammensetzungen mit 33—46 Gew.-% Ibuprofen, 34—51 Gew.-% L-Arginin und 9—29 Gew.-% Natriumbicarbonat beschrieben, die eine Erhöhung der maximalen Ibuprofen-Konzentration im Plasma und eine bemerkenswerte Beschleunigung des Einsetzens der analgetischen Wirkung erlauben.

Das Molverhältnis zwischen Arginin und Ibuprofen muß 1,1 bis 1,5 betragen, während das Verhältnis von Natriumbicarbonat und Ibuprofen von 0,25 bis 0,75 beträgt.

Es wurde nun überraschender Weise eine pharmazeutische Zusammensetzung gefunden, die Naproxen und Arginin enthält und die das Eintreten der analgetischen Wirkung nach oraler Verabreichung wesentlich beschleunigen kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen zur oralen Anwendung geeignet ist, die aus einer Mischung von Naproxen und Arginin in einem Molverhältnis von 1 : 0,8 bis 1 : 1,5 und gegebenenfalls einer damit verträglichen basischen Zusatzsubstanzen (Hilfssubstanz) in einem Molverhältnis bis zu 0,7, bezogen auf Naproxen, besteht, so daß nach dem Auflösen in Wasser die entstehende wäßrige Lösung einen pH-Wert von 7,5 bis 9,0 aufweist. Naproxen wird in der Mischung in Form der freien Säure verwendet, Arginin ist vorzugsweise L-Arginin.

Das Molverhältnis zwischen Naproxen und Arginin beträgt vorzugsweise zwischen 1 : 0,8 und 1 : 1,2, mehr bevorzugt 1 : 1,1. Besondere Beispiele pharmazeutisch verträglicher basischer Zusatzsubstanzen sind anorganische Basen wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Dinatrium- oder Dikaliumphosphat, Natriumphosphat (Na_3PO_4) oder Kaliumphosphat (K_3PO_4) oder organische Basen wie Natrium- oder Kaliumcitrat, Natrium- oder Kaliumtartrat, N-Methylglukamin, D-Glukamin oder Glukosamin und Mischungen davon.

Ausschließlich aus praktischen und ökonomischen Gründen wird vorzugsweise Natrium- oder Kaliumbicarbonat verwendet.

Das Molverhältnis zwischen Naproxen und der pharmazeutisch verträglichen basischen Zusatzsubstanzen, sofern vorhanden, beträgt vorzugsweise von 1 : 0,2 bis 1 : 0,4.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ermöglicht es, eine beachtliche Beschleunigung des Einsetzens der analgetischen Wirkung nach oraler Verabreichung zu erzielen, und sie ist insbesondere zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen zur oralen Verwendung wie z. B. für Tabletten, Brausetabletten, Granulate, Pulver, Sirup und Lösungen geeignet.

Das besondere Merkmal der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist Arginin.

Es sei hervorgehoben, daß Arginin auch in kleineren als stöchiometrischen Mengen in Bezug auf der molare Menge an Naproxen vorhanden sein kann.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist wasserlöslich und ergibt eine wäßrige Lösung mit einem pH-Wert von 7,5 bis 9,0. Dem Fachmann ist klar, daß der pH-Wert der wäßrigen Lösung hauptsächlich auf der Anwesenheit von Arginin beruht, und daß daher — sofern Arginin in einem molaren Überschuß vorhanden ist — die Zugabe der basischen Zusatzsubstanzen entfallen kann.

Die Auswahl der gegebenenfalls zugefügten pharmazeutisch verträglichen basischen Zusatzsubstanzen dient auch zur Verbesserung der Eigenschaft der fertigen pharmazeutischen Formulierung.

Zum Beispiel verbessert die Verwendung einer anorganischen Base wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat die rheologischen Eigenschaften der Mischung und macht sie besonders zur Granulierung und Kompression geeig-

net.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung erfolgt durch Mischen entsprechend üblicher Verfahren.

Wie bereits betont, ermöglichen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine wesentliche Beschleunigung des Einsetzens der analgetischen Wirkung im Vergleich zu den auf dem Markt befindlichen Formulierungen, die Natrium-Naproxen enthalten (Beispiel 16).

Eine wesentliche Beschleunigung des Eintretens der analgetischen Wirkung aufgrund einer Erhöhung der maximalen Konzentration im Plasma erhält man mit den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch im Vergleich zu Zusammensetzungen, die eine äquivalente Menge an Naproxen in Form eines Argininsalzes enthalten (Beispiel 17).

Es sei bemerkt, daß der "AUC"-Wert (Fläche unter der Kurve) bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im wesentlichen die gleiche ist wie bei den auf dem Markt erhältlichen Formulierungen, die Natrium-Naproxen enthalten oder bei den Formulierungen, die nur das Argininsalz von Naproxen enthalten.

Vom praktischen Standpunkt aus gesehen bedeutet das, daß die analgetische Wirkung schneller beginnt (im allgemeinen nach einigen Minuten) und auch länger anhält.

Der Mechanismus, aufgrund dessen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine solche Beschleunigung beim Einsetzen der analgetischen Wirkung von Naproxen im Vergleich zu herkömmlichen Formulierungen mit Natrium-Naproxen bewirkt, ist noch nicht völlig klar.

Dieses Ergebnis scheint weder von teilweiser noch von völliger Salzbildung von Naproxen abhängig zu sein, so daß die Auflösung im Magen beschleunigt vor sich geht, weil bekannt ist, daß Natriumsalz von Naproxen besser löslich ist und folglich eine höhere Auflösungsgeschwindigkeit im Magen ermöglicht als Argininsalz [A. Fini et al., Pharm. Acta Helv., 60(2), 58—62 (1985)].

Unverbindlich könnte angenommen werden, daß Arginin im Magen eine aktive Rolle spielt und zwar bei der Absorption von Naproxen in Form einer freien Säure.

Andererseits verhalten sich die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im Magen anders als Zusammensetzungen, die das Salz von Naproxen mit Arginin enthalten.

Tatsächlich erlaubt die Anwesenheit eines geringen Überschusses an Arginin oder einer geringen Menge einer pharmazeutisch verträglichen basischen Hilfssubstanz entsprechend der vorliegenden Erfindung eine wesentliche prozentuale Erhöhung an gelöstem aktiven Bestandteil (Naproxen) im Magen im Vergleich zur Auflösung eines einfachen Argininsalzes im Magen (Beispiel 18).

Zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen wie Tabletten, Brausetabletten, Granulate, Pulver, Sirup und Lösungen können weitere, zur pharmazeutischen Verwendung geeignete Hilfsmittel wie z. B. Süßungsmittel, Geschmacksstoffe, Brausemischungen und Färbemittel zu der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zugegeben werden.

Vorzugsweise umfassen die pharmazeutischen Formulierungen Naproxen in einer Menge von 125, 250 oder 500 mg.

Die Herstellung der pharmazeutischen Formulierungen erfolgt mittels herkömmlicher Verfahren der Granulierung, Kompression oder Verdünnung.

Zur näheren Beschreibung der vorliegenden Erfindung werden die folgenden Beispiele gegeben, ohne diese darauf zu beschränken.

Beispiel 1

Es wurde eine Mischung der folgenden Zusammensetzung

Naproxen	500 g
L-Arginin	416 g

durch Mischen der beiden Pulver, die separat gesiebt worden waren, in einem Mischer bis zur Homogenität hergestellt.

Die wäßrige Lösung, erhalten durch Lösen von 0,916 g der erhaltenen Mischung in 200 ml Wasser, hatte einen pH-Wert von 8,2.

Beispiel 2

Es wurde eine Mischung der folgenden Zusammensetzung

Naproxen	500 g
L-Arginin	416 g

durch Naß-Granulation hergestellt, und das Granulat wurde in einem stationären Ofen getrocknet.

Beispiel 3

Es wurde eine Mischung mit der folgenden Zusammensetzung

DE 44 10 470 A1

Naproxen	500 g
L-Arginin	302,5 g
Natriumbicarbonat	73 g

5 durch Mischen der drei Pulver, die separat gesiebt worden waren, in einem Mischer bis zum Erreichen der Homogenität hergestellt.

Beispiel 4

10 Es wurde eine Mischung mit der folgenden Zusammensetzung

Naproxen	500 g
L-Arginin	302,5 g
Natriumbicarbonat	73 g

durch Naßgranulieren hergestellt, und das Granulat wurde in einem stationären Ofen getrocknet.

Beispiel 5

20 Eine Mischung mit der folgenden Zusammensetzung

Naproxen	500 g
L-Arginin	378,2 g
Natriumbicarbonat	36,5 g

25 wurde durch Mischen der drei Pulver, die getrennt gesiebt worden waren, in einem Mischer bis zum Erreichen der Homogenität hergestellt.

Beispiel 6

35 Eine Mischung mit der folgenden Zusammensetzung

Naproxen	500 g
L-Arginin	378,2 g
Natriumbicarbonat	36,5 g

40 wurde durch Naßgranulieren hergestellt, und das Granulat wurde in einem stationären Ofen getrocknet.

Beispiel 7

45 Eine Mischung mit der folgenden Zusammensetzung

Naproxen	500 g
L-Arginin	560 g

50 wurde durch Mischen der beiden Pulver, die getrennt gesiebt worden waren, in einem Mischer bis zum Erreichen der Homogenität hergestellt.

Alternativ wurde die Mischung mit Wasser granuliert und das Granulat in einem stationären Ofen getrocknet.

Beispiel 8

55 Es wurde eine Mischung mit der folgenden Zusammensetzung

Naproxen	500 g
L-Arginin	378,2 g
Natriumbicarbonat	54,7 g

60 durch Naßgranulieren hergestellt, und das Granulat wurde in einem stationären Ofen getrocknet.

Beispiel 9

65 Zu einer Mischung, die nach Beispiel 1 hergestellt worden war, wurden Saccharose (1939 g), Natriumsaccharin

DE 44 10 470 A1

(20 g), Aspartam (25 g) und Minzaroma (100 g) zugegeben.

Die erhaltene Mischung wurde in etwa 1000 Portionen mit der folgenden Zusammensetzung (jeweils 3 g) geteilt:

Naproxen	500 mg	5
L-Arginin	416 mg	
Saccharose	1939 mg	
Natriumsaccharin	20 mg	
Aspartam	25 mg	10
Minzaroma	100 mg	

Beispiel 10

Saccharose (1939 g), Natriumsaccharin (20 g), Aspartam (25 g) und Minzaroma (100 g) wurden zu einem Granulat zugegeben, das wie nach Beispiel 2 hergestellt worden war.

Die erhaltene Mischung wurde in etwa 1000 Papier-Aluminium-Polyethylen-Behältnisse mit der folgenden Zusammensetzung aufgeteilt (jeweils 3 g):

Naproxen	500 mg	
L-Arginin	416 mg	20
Saccharose	1939 mg	
Natriumsaccharin	20 mg	
Aspartam	25 mg	
Minzaroma	100 mg	25

Alternativ wurde die Mischung in Behältnisse zu je 1,5 g oder 0,75 g gegeben, die dementsprechend 250 bzw. 125 mg Naproxen enthielten.

Beispiel 11

Mikrokristalline Zellulose (116 g), vernetztes Polyvinylpyrrolidon (40 g) und Magnesiumstearat (8 g) wurden zu einem Granulat zugegeben, das wie nach Beispiel 2 hergestellt worden war. Die erhaltene Mischung wurde bis zur Homogenität vermischt.

Die Mischung wurde zu Tabletten gepreßt (1,080 g), wobei jede 500 mg Naproxen enthielt.

Alternativ wurden Tabletten hergestellt, die jeweils 0,540 oder 0,270 g wogen und 250 mg bzw. 125 mg Naproxen enthielten.

Beispiel 12

Sorbit (1939 g), Natriumsaccharin (20 g), Aspartam (60 g) und Aprikosenaroma (100 g) wurden zu einem Granulat zugegeben, das entsprechend dem Beispiel 4 hergestellt worden war.

Die erhaltene Mischung wurde in etwa 1000 Papier-Aluminium-Polyethylen-Behältnisse in einer Menge von jeweils 3 g gegeben.

Alternativ wurde die Mischung in Behältnisse gegeben, die 1,5 oder 0,75 g und dementsprechend 250 mg oder 125 mg Naproxen enthielten.

Beispiel 13

Xylit (900,3 g), Natriumsaccharin (25 g), Aspartam (60 g) und Anisaroma (100 g) wurden zu einer Mischung zugegeben, die entsprechend dem Beispiel 6 hergestellt worden war.

Die erhaltene Mischung wurde in etwa 1000 Behältnisse mit der folgenden Zusammensetzung (jeweils 2 g) gegeben:

Naproxen	500 mg	55
L-Arginin	378,2 mg	
Natriumbicarbonat	36,5 mg	
Xylit	900,3 mg	
Natriumsaccharin	25 mg	
Aspartam	60 mg	60
Anisaroma	100 mg	

Beispiel 14

Natriumbicarbonat (800 g), Natriumbitartrat (900 g), Aspartam (40 g) und Aroma (100 g) wurden zu einer Mischung zugegeben, die entsprechend dem Beispiel 7 hergestellt worden war.

Die erhaltene Mischung wurde gepreßt und ergab Brausetabletten (2,9 g), die jeweils 500 mg Naproxen

enthielten.

Alternativ wurden Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 1,45 g hergestellt, die 250 mg Naproxen enthielten.

Beispiel 15

Natriumbicarbonat (800 g), Natriumbitartrat (900 g), Saccharose (1140 g) und Aroma (100 g) wurden zu einer Mischung zugegeben, die entsprechend dem Beispiel 7 hergestellt worden war.

Die erhaltene Mischung wurde gepreßt und ergab Brausetabletten (4 g), die jeweils 500 mg Naproxen enthielten.

Alternativ wurden Brausetabletten mit einem Gewicht von 2 g oder 1 g hergestellt, die 250 bzw. 125 mg Naproxen enthielten.

Beispiel 16

Wäßrige Lösungen eines Granulats, hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, die 500 mg Naproxen enthielten (Behandlung A) und Lösungen eines handelsüblichen Natrium-Naproxen-Granulats mit einer äquivalenten Menge an aktivem Bestandteil (Behandlung B) wurden auf oralem Wege in einer Einzeldosis an 12 Versuchspersonen im Alter von $32,5 \pm 4,05$ Jahren verabreicht. Jede der Versuchspersonen war offensichtlich gesund, insbesondere in Bezug auf Nieren-, Leber- und Blutbildungsfunktionen. Jede Versuchsperson erhielt beide Zusammensetzungen in zwei Behandlungssitzungen, die im Abstand von 2 Wochen erfolgten, wobei die Reihenfolge der Verabreichung zufallsmäßig gewählt wurde. Bei jeder Behandlung wurden vor der oralen Verabreichung der Zusammensetzungen A oder B nüchtern von jeder Versuchsperson basale Proben venösen Blutes abgenommen (am Morgen). Weitere Blutproben wurden entnommen: 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2, 3, 4, 8, 12 und 24 Stunden nach der Behandlung.

Die analytische Bestimmung von Naproxen in den Blutproben erfolgte nach dem im folgenden beschriebenen Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC) -Verfahren.

Chromatographische Bedingungen:

- Vorrichtung HP 1090 L, ausgestattet mit einem Diodenfeld-Nachweisgerät
- HPLC-Säule Hypersil ODS (5 μ m, 100 \times 2,1 mm) plus einer Vorsäule Hypersil ODS (5 μ m, 20 \times 2,1 mm)
- Mobile Phase: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 0,03M (korrigiert auf pH-Wert 3 mit H_3PO_4 : CH_3OH = 48 : 52)
- Fluß: 0,5 ml/Min.
- Temperatur der Säule: 40°C
- Wellenlänge: 230,4 nm
- Bezugspräparat: eine Lösung von Flurbiprofen in Methanol (0,15 mg/l).

Das Bezugspräparat (0,2 ml) wurde zu Plasma (0,1 ml) zugegeben. Das Ganze wurde vermischt und stehen gelassen. Nach 30 Minuten wurde bei 4500 Umdrehungen pro 10 Minuten zentrifugiert. Der klare Überstand (10 ml) wurde in das HPLC-System injiziert.

Unter den beschriebenen Verfahrensbedingungen betrugen die Retentionszeiten:

Naproxen = 3,8 Min.

Bezugspräparat: 8,7 Min.

Die erhaltenen Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Durchschnittliche Plasmakonzentration an Naproxen nach oraler Behandlung mit einer Lösung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung (Behandlung A) und nach oraler Behandlung mit einer handelsüblichen Zusammensetzung (Behandlung B). Verabreichte Dosis: 500 mg des aktiven Bestandteils

Behandlung	Plasma-Konzentration an Naproxen (μ g/ml)									
	Zeit nach der Behandlung (Stunden)									
	0.25	0.50	0.75	1	2	3	4	8	12	24
A	52.2	58.6	69.8	61.3	58.6	53.3	48.4	37.3	29.9	18.0
B	13.0	22.0	31.1	43.5	61.8	63.4	56.0	39.9	32.4	18.0

Pharmakokinetische Parameter

Es wurden die folgenden Parameter errechnet und bewertet: Die Fläche unter der Kurve der Naproxen-Plasmakonzentration vom Zeitpunkt "Null" bis zu 24 Stunden ($AUC_{obs} = AUC_{0-24h}$), angegeben als $\mu g \times h \times ml^{-1}$, wurde nach dem Verfahren der Trapezregel (Gibaldi M. und Perrier D., "Pharmacokinetics", S. 293–296, Marcel Dekker Inc., New York 1975) errechnet. Die Fläche unter der Kurve der Naproxen-Plasma-Konzentration vom Zeitpunkt "Null" bis "unendlich" (AUC_{tot}) wurde nach der folgenden Formel errechnet: $AUC_{0-24h} + AUC_{24-\infty}$ worin

$$AUC_{24 \rightarrow \infty} = \frac{\text{Konzentration nach 24 St.}}{K_0}$$

und K_0 = die Eliminierungskonstante bedeuten.

Die durchschnittliche Peak-Zeit in Stunden erhielt man als Durchschnittswert aus den einzelnen Peak-Zeiten.

Die durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{max}), angegeben als $\mu g/ml$, wurde als Durchschnittswert aus den einzelnen Peak-Werten der Konzentrationen errechnet.

Die Verzögerungszeit (Stunden) ist die Verzögerung zwischen der Verabreichung des Arzneimittels und dem Beginn der Absorption.

Die Werte der oben genannten pharmakokinetischen Parameter werden in der folgenden Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Pharmakokinetische Parameter, erhalten nach oraler Behandlung mit einer Lösung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung (Behandlung A) und nach oraler Behandlung mit einer Lösung einer handelsüblichen Zusammensetzung (Behandlung B).

Verabreichte Dosis: 500 mg an aktivem Bestandteil

Pharmakokinetische Parameter	Zusammensetzung A	Zusammensetzung B
AUC_{obs} ($\mu g \times h \times ml^{-1}$)	812	835
AUC_{tot} ($\mu g \times h \times ml^{-1}$)	1192	1041
Peak-Zeit (Std.)	1.22	2.63
C_{max} ($\mu g/ml$)	75.4	70.6
Verzögerungszeit (Std.)	0.02	0.12

Aus den Werten der Tabelle ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine wesentliche Beschleunigung beim Einsetzen der analgetischen Wirkung aufweisen.

Die Peak-Zeit und die Verzögerungszeit sind wesentlich geringer als die Zeiten mit einer handelsüblichen Zusammensetzung mit Natrium-Naproxen, und die maximale Konzentration (C_{max}) ist höher.

Beispiel 17

Wäßrige Lösungen eines Granulats, das nach Beispiel 6 hergestellt worden war und 250 mg Naproxen, Arginin und Natriumbicarbonat (Behandlung A) enthielt und eines Granulats, das eine äquivalente Menge des aktiven Bestandteils, jedoch in Form des Argininsalzes und ohne Natriumbicarbonat (Behandlung B) enthielt, wurden als Einzelgabe auf oralem Wege unter Fastenbedingungen an 6 männliche Versuchspersonen verabreicht. Die Verabreichung der Lösungen geschah in beiden Fällen nach einer offenen, abgeglichenen, auf Zufall beruhenden Überkreuz-Methode.

Zwischen den Behandlungen wurde ein Ausscheidungszeitraum von 7 Tagen eingehalten.

Bei jeder Behandlung wurde eine basale Probe venösen Blutes von jeder nüchternen Versuchsperson abgenommen vor der oralen Verabreichung der Zusammensetzungen A oder B abgenommen. Weitere Proben venösen Blutes wurden 0,17, 0,33, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 8, 12, 24, 30 und 36 Stunden nach der Behandlung entnommen.

DE 44 10 470 A1

Die analytische Bestimmung von Naproxen in den Blutproben erfolgte nach dem im folgenden beschriebenen HPLC-Verfahren mit UV-Nachweis.

Chromatographische Bedingungen:

- 5 — HPLC-Säule Hypersil ODS (5 µm, 100 × 2,1 mm) plus einer Vorsäule Hypersil ODS (5 µm, 20 × 2,1 mm)
- Mobile Phase: Na₂HPO₄ · 2 H₂O 0,03M (korrigiert auf pH-Wert 3 mit H₃PO₄ : CH₃OH = 48 : 52)
- Fluß 0,5 ml/Min.
- Temperatur der Säule: 40°C
- Wellenlänge: 230,4 nm
- 10 — Bezugspräparat: eine Lösung von Flurbiprofen in Methanol (0,15 mg/l).

Das Bezugspräparat (0,2 ml) wurde zu Plasma (0,1 ml) zugegeben. Das Ganze wurde vermischt und bei 4°C stehen gelassen.

- 15 Nach 30 Minuten wurde bei 4500 Umdrehungen pro 10 Minuten zentrifugiert. Der klare Überstand (0,1 ml) wurde in das HPLC-System injiziert. Die erhaltenen Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3

- 20 Durchschnittliche Plasmakonzentration an Naproxen nach oraler Behandlung mit einer Lösung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung (Behandlung A) und nach oraler Behandlung mit einer Zusammensetzung, die nur Naproxen in Form von Arginin-Salz enthält (Behandlung B).
- Verabreichte Dosis: 250 mg des aktiven Bestandteils

Zeit nach der Behandlung (Stunden)	Naproxen-Plasmakonzentration (µg/ml)	
	Behandlung A	Behandlung B
0.17	20.0	19.1
0.33	28.5	27.7
0.5	30.4	29.3
0.75	35.2	31.2
1	33.6	30.6
1.5	32.0	29.5
2	30.6	29.3
2.5	28.5	27.9
3	26.5	26.7
4	25.1	24.2
8	19.8	18.7
12	16.6	15.0
24	10.8	9.02
30	6.65	6.31
36	3.60	4.20

Pharmakokinetische Parameter

Es wurden die folgenden Parameter errechnet und bewertet: Die Fläche unter der Kurve der Naproxen-Plasmakonzentration vom Zeitpunkt "Null" bis zu 36 Stunden ($AUC_{obs} = AUC_{0 \rightarrow 36}$), angegeben als $\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$, wurde nach dem Verfahren der Trapezregel (Gibaldi M. und Perrier D., "Pharmacokinetics", S. 293–296, Marcel Dekker Inc., New York 1975) errechnet. Die Fläche unter der Kurve der Naproxen-Plasma-Konzentration vom Zeitpunkt "Null" bis "unendlich" (AUC_{tot}) wurde nach der folgenden Formel errechnet: $AUC_{0 \rightarrow 36\text{h}} + AUC_{36 \rightarrow \infty}$ worin

$$AUC_{36 \rightarrow \infty} = \frac{\text{Konzentration nach 36 St.}}{K_0}$$

K_0

und K_0 = die Eliminierungskonstante bedeuten.

Die durchschnittliche Peak-Zeit in Stunden erhielt man als Durchschnittswert aus den einzelnen Peak-Zeiten.

Die durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{max}), angegeben als $\mu\text{g}/\text{ml}$, wurde als Durchschnittswert aus den einzelnen Peak-Werten der Konzentrationen errechnet.

Die Eliminierungs-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) wird in Stunden angegeben.

Die Werte der oben genannten pharmakokinetischen Parameter werden in der folgenden Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4

Pharmakokinetische Parameter, erhalten nach oraler Behandlung mit einer Lösung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung (Behandlung A) und nach oraler Behandlung mit einer Lösung einer Zusammensetzung, die nur eine äquivalente Menge an Naproxen in Form des Argininsalzes (Behandlung B) enthielt.

Verabreichte Dosis: 250 mg an aktivem Bestandteil

Pharmakokinetische Parameter	Zusammens. A	Zusammens. B
AUC_{obs} ($\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$)	570	493
AUC_{tot} ($\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$)	592	535
Peakzeit (Stunden)	0.70	0.68
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	36.8	32.4
$t_{1/2}$ (Stunden)	11.8	12.0

Aus den Werten der Tabelle ergibt sich ganz klar, daß eine Zusammensetzung, die Naproxen, Arginin und Natriumbicarbonat im Verhältnis 1 : 1 : 0,2 — entsprechend der vorliegenden Erfindung — enthält, eine maximale Konzentration im Plasma (C_{max}) ermöglicht, die beträchtlich höher als von einer Zusammensetzung ist, die nur Argininsalz von Naproxen enthält. Das bedeutet, daß die analgetische Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung größer ist und schneller eintritt.

Beispiel 18

Wäßrige Lösungen (100 ml) eines Granulats, das nach Beispiel 8 hergestellt wurde, das 200 mg Naproxen, Arginin und Natriumbicarbonat enthielt (Präparat A) und eines Granulats, das eine äquivalente Menge des aktiven Bestandteils, jedoch in Form des Argininsalzes und ohne Natriumbicarbonat enthielt (Präparat B) wurden mit HCl 0,03N (30 ml) behandelt, um die Acidität zu simulieren, die im Magensaft produziert wird.

Die erhaltenen Suspensionen wurden mit einer Millipore-Filter-Membran ($0,8 \mu\text{m}$) filtriert.

Eine quantitative Bestimmung des in der Ausgangssuspension, in der filtrierten Lösung und im Filtrerrückstand vorhandenen Naproxens wurde nach dem folgenden Verfahren durchgeführt.

Vorrichtung: Hewlett-Packard -Flüssigchromatograph (Mod. 1050 und Mod. 109A) mit UV-Detektor mit veränderbarer Wellenlänge. Hewlett-Packard-Datenaufzeichnungssystem (Mod. 3359A).

DE 44 10 470 A1

Säule: Hewlett-Packard RP-18, 200 × 4,6 nm, 5 µm,
Chromatographische Bedingungen:

- mobile Phase: Tetrabutylammoniumhydroxid 0,005M, eingestellt auf pH-Wert 7,0 mit Phosphorsäure : Acetonitril = 62 : 38
- Fluß 2,0 ml/Min.
- Temperatur des Eluierungsmittels: Raumtemperatur
- Säulentemperatur: 40°C
- injiziertes Volumen: 10 µl
- Retentionszeit: 2,2 Min.

Herstellung der Standardlösung: Naproxen (200 mg) wurde in der mobilen Phase zu einem Volumen von 100 ml gelöst. Eine Teilmenge (5 ml) der erhaltenen Lösung wurde weiterhin mit der mobilen Phase zu einem Volumen von 20 ml verdünnt. Herstellung der Lösung der Probe: die Ausgangssuspension und die nach der Filtration der Ausgangssuspension erhaltene Lösung wurden in geeigneter Weise mit der mobilen Phase derart verdünnt, daß eine theoretische Naproxen-Konzentration erhalten wurde, die der Konzentration der Standardlösung so ähnlich wie möglich war (etwa 0,5 mg/ml). Der filtrierte Rückstand wurde mit der mobilen Phase zu einem Volumen gelöst, das der theoretischen Naproxen-Konzentration der Standardlösung so nahe wie möglich entsprach.

Die nachgewiesenen Mengen an Naproxen werden in der folgenden Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5

Mengen an Naproxen, die unter simulierten Magenbedingungen gelöst wurden, hergestellt aus einem erfindungsgemäßen Granulat (Präparat A) und aus einem Granulat, das eine äquivalente Menge des aktiven Bestandteils enthielt (Präparat B).

	Naproxen-Menge (%)	
	Präparat A	Präparat B
Ausgangssuspension	100	100
filtrierte Lösung	28,45	6,15
Filtrier-Rückstand	71,55	93,85

Aus den vorstehenden Daten ist klar ersichtlich, daß — unter Bedingungen, die die Magenacidität simulieren — die erfindungsgemäße Zusammensetzung die Lösung einer größeren Menge an aktivem Bestandteil ermöglicht als eine Zusammensetzung, die eine äquivalente Menge an Naproxen in Form des Argininsalzes enthält.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur oralen Anwendung geeignet ist, und die aus einer Mischung von Naproxen und Arginin in einem Molverhältnis von 1 : 0,8 bis 1 : 1,5 und gegebenenfalls einer pharmazeutisch verträglichen basischen Hilfssubstanz in einem Molverhältnis bis zu 0,7 (bezogen auf Naproxen) besteht, so daß nach Auflösen in Wasser die erhaltene wäßrige Lösung einen pH-Wert von 7,5 bis 9,0 aufweist.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Arginin L-Arginin ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1—2, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis zwischen Naproxen und Arginin von 1 : 0,8 bis 1 : 1,2 beträgt.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1—2, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis von Naproxen zu Arginin 1 : 1,1 beträgt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch verträgliche basische Hilfssubstanz ausgewählt wird aus der Gruppe: Natrium- oder Kaliumbicarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Dinatrium- oder Dikaliumphosphat, Natriumphosphat (Na₃PO₄) oder Kaliumphosphat (K₃PO₄), Natrium- oder Kaliumcitrat, Natrium- oder Kaliumtartrat, N-Methylglukamin, D-Glukamin oder Glukosamin und Mischungen von diesen.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutisch verträgliche basische Hilfssubstanz Natrium- oder Kaliumbicarbonat ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1—6, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis von Naproxen zu der pharmazeutisch verträglichen basischen Hilfssubstanz von 1 : 0,2 bis 1 : 0,4 beträgt.

DE 44 10 470 A1

8. Pharmazeutische Formulierung zur oralen Anwendung, die eine Zusammensetzung nach Anspruch 1—7 und zur pharmazeutischen Verwendung geeignete Trägermittel enthält.
9. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie Naproxen in einer Menge von 125, 250 oder 500 mg enthält.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65